FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N° 240

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe MAILLART

né le 26 avril 1948

NEUILLY-SUR-SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . .

LA CHIMIOTHERAPIE FAITE A DOMICILE :
PRESENTATION, DANGERS ET SURVEILLANCE

Président : M. Pierre DENOIX Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe MAILLART
né le 26 avril 1948
NEUILLY-SUR-SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . .

LA CHIMIOTHERAPIE FAITE A DOMICILE :
PRESENTATION, DANGERS ET SURVEILLANCE

Président : M. Pierre DENOIX Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Pierre DENOIX
Directeur de l'INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait le grand honneur d'en accepter
la présidence.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548102_0007

A Monsieur le Docteur Georges BRULE

Pour nous avoir guidé lors de la réalisation de cette thèse, qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marcel HAYAT

A Monsieur le Docteur Jean WEILER

qui ont bien voulu participer à l'élaboration de cette thèse.

A ma femme

qui, par sa compétence et son expérience, m'a précisé l'orientation à donner à cette thèse.

A mon père,

Pour qui j'ai une grande admiration

A ma mère,

qui m'a toujours conseillé et soutenu au cours de mes études.

A mon frère,

A mes soeurs.

Nous remercions Madame LECADRE de la patience avec laquelle elle a bien voulu dactylographier cette thèse.

Nous remercions tous les amis qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

P L A N

GENERALITES

- Introduction
- Qu'est-ce que la chimiothérapie ?
- Physiologie
- Avant d'entreprendre le traitement
- But de cette étude
- Les drogues utilisées
- Enumération des toxicités
- Quand interrompre le traitement
- Codification des effets secondaires
- Le problème des contre-indications
- Notions pratiques à propos de la toxicité hématopoïetique
- Les antiémétiques
- Les modes d'administration
- Une technique particulière : la rinçure

PLAN D'ETUDE D'UN PRODUIT

ENUMERATION DES DIFFERENTES DROGUES UTILISEES

INDEX DES NOMS DE PRODUITS CITES

LISTE DES LABORATOIRES FABRIQUANT OU DISTRIBUANT LES PRODUITS EN FRANCE

PROPOSITIONS D'INDICATIONS SELON LES DIFFERENTES LOCALISATIONS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le traitement médical des tumeurs solides, hématosarcomes et leucémies a pris ces dernières années une importance jamais atteinte. En effet, l'apparition de nouvelles drogues et une connaissance plus approfondie du mécanisme de celles-ci vis à vis du cycle cellulaire ont permis une approche nouvelle et plus scientifique.

Dans cette étude, nous évoquerons seulement les problèmes concernant la surveillance des traitements des tumeurs malignes dites solides et des hématosarcomes. Nous n'envisagerons pas ceux posés par les traitements des leucémies qui nécessitent des doses très agressives entraînant d'importantes toxicités (nécessitant un milieu hospitalier).

Nous ferons état exclusivement des drogues connues en excluant tous les produits en expérimentation.

QU'EST CE QUE LA CHIMIOTHERAPIE ?

- La chimiothérapie est une méthode qui consiste à mettre en contact un produit cytostatique avec des cellules tumorales à un stade de leur cycle où elles peuvent l'incorporer afin d'être détruites.

- Mais si cette idée était facile à concevoir et si les approches in vitro ont parfois été fructueuses, les expériences in vivo furent souvent décevantes. En effet il est difficile d'extrapoler à l'homme ce qui se passe chez les animaux d'expérimentation.

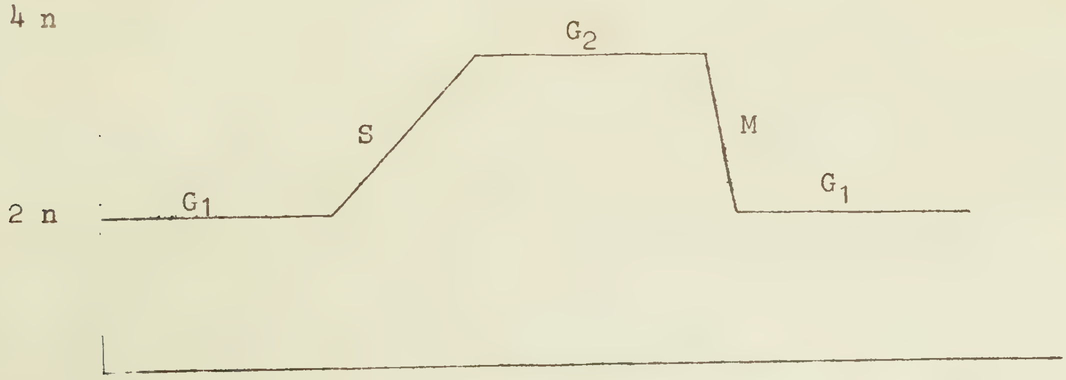
Le problème le plus difficile concerne les tumeurs solides à developpement loco-régional dont l'index mitotique est d'autant plus faible que la différenciation est plus grande.

- Il s'agit de concentrer une drogue au niveau d'une zone tumorale sans altérer les cellules saines environnantes. Ce problème est d'autant plus difficile que le produit est dilué à tout l'organisme et que les cellules cibles d'une part se multiplient souvent moins rapidement que les cellules saines et d'autre part qu'elles se situent au sein de tissus nécrosés et mal vascularisés. C'est pour ces raisons que certaines techniques comme la perfusion intra artérielle (cancer O.R.L.), les instillations locales (cancer de la vessie), et les injections intraséreuses (épanchements pleuraux métastatiques) ont été imaginées et appliquées avec plus ou moins de succès.

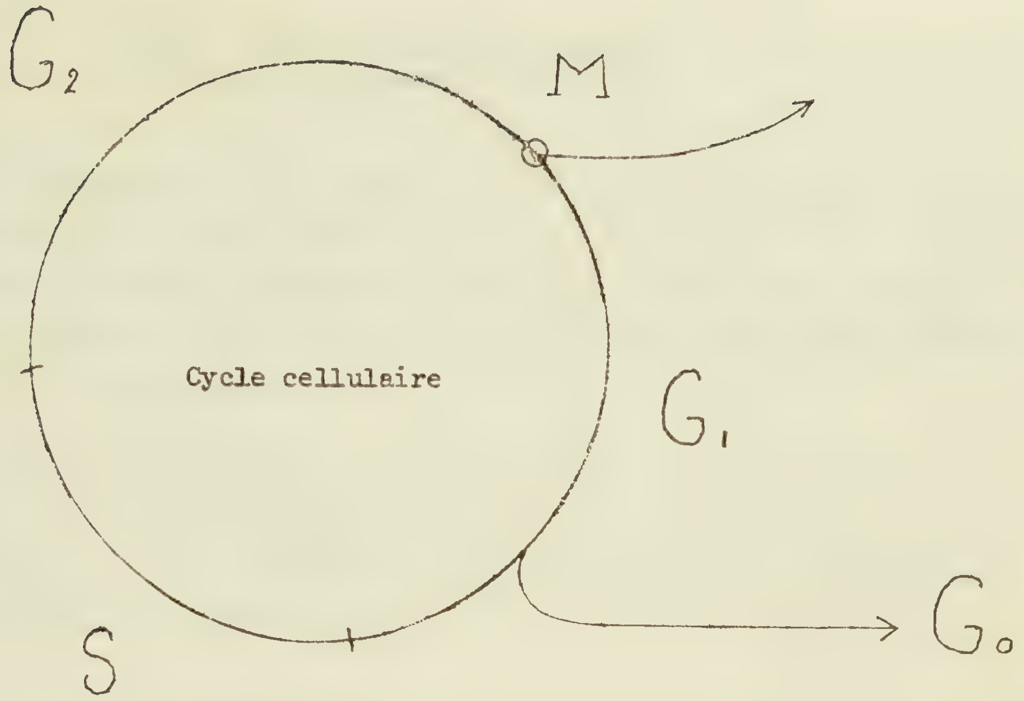
- Le mode d'administration le plus classique et celui qui apporte le plus de résultats positifs est certainement la voie générale : Intra veineuse, Intra musculaire ou orale.

PHYSIOLOGIE

- Différentes expériences ont montré qu'il fallait, pour être efficace, agresser la cellule cible selon les drogues en phase S,G_2 ou M. Il est inutile d'être agressif au cours de la phase G_1, phase pendant laquelle les cellules sont beaucoup moins sensibles aux échanges. Pour être efficace il faudrait mettre toutes les cellules cibles "en phase" et administrer le produit cytolytique au moment idoine.



Durée d'un cycle : 48 à 96 H



1°) G_1 (Gap 1)	:	Phase de repos synthèse de l'A.D.N. = 0 Capital chromosomique : 2 n Durée : 16 à 20 heures ou plus.
2°) S	:	Phase de synthèse Capital chromosomique : 4 n Durée : 12 à 18 heures
3°) G_2	:	Phase de préparation à la mitose Capital chromosomique : 4 n Durée : 3 à 4 heures
4°) M	:	La mitose Phase de division cellulaire Capital chromosomique : 2 n Durée : 1 à 2 heures
5°) G_o	:	Phase pendant laquelle la cellule est en inactivité et présente peu d'échanges métaboliques. Pendant cette phase la cellule est à l'abri des attaques chimiques.

AVANT D'ENTREPRENDRE LE TRAITEMENT

- La chimiothérapie des tumeurs malignes solides n'est pas, à quelques exceptions près, un traitement curatif.

Devant un malade présentant un cancer une question doit être posée : celui-ci est-il redevable de la chirurgie, de la radiothérapie, d'une hormonothérapie ou d'une chimiothérapie ?

- Avant d'entreprendre un tel traitement un bilan d'extension générale, loco-régionale et locale s'impose. Un diagnostic exact comprenant un examen histologique étant précisé, il restera à prendre une décision collégiale entre médecin, chirurgien et radiothérapeute.

- Faire un bilan clinique, biologique et radiologique :

. Clinique : Etat général
Poids
Asthénie
Troubles digestifs : nausées, vomissements, transit
Hépatomégalie - splénomégalie
Adénopathies
Troubles urinaires
Douleurs : osseuses, viscérales
Troubles neurologiques et psychiques

. Biologique :

Numérotation formule sanguine : contrôle des trois lignées (globules rouges, polynucléaires, plaquettes)
Moelle osseuse : ponction sternale
Bilan hépatique
Temps de Quick
Facteurs de coagulation
Vitesse de sédimentation, Fibrine, OH prolinurie des 24 heures
Ionogrammes sang-urine
Créatinémie - Clearance de la créatinine
Uricémie - Uricurie
Calcémie

. Radiologique :

Thorax
Squelette osseux
Abdomen (visualisation de clips posés lors d'une laparotomie)

- Recherche des antécédents :

. chirurgie
. radiothérapie
. chimiothérapie
. tares viscérales associées

- Il ne suffit pas d'établir un protocole thérapeutique, il faut encore apprécier objectivement son efficacité par des mesures précises. Il est en effet illogique et dangereux de poursuivre une thérapeutique toxique et inefficace ; avant de prendre la décision d'arrêter le traitement, attendre un délai. La durée de ce délai est variable. Il est évident que pour un malade présentant un cancer en poussée évolutive rapide, il faudra juger rapidement de l'efficacité du traitement (et ce surtout si celui-ci consiste en une chimiothérapie agressive). Alors que pour un malade présentant des lésions relativement stabilisées, traitées par hormonothérapie, un délai plus long devra être respecté.

La surveillance du traitement consiste donc, en plus du dépistage et de la correction des effets toxiques, à mesurer et noter de façon précise tout ce qui peut être objectivement quantifié :

- tumeur principale
- nodule cutané
- adénopathie
- métastase pulmonaire
- débord hépatique.

- Le bilan complet étant consigné et la décision thérapeutique étant entérinée, la première cure peut être seulement mise en route.

BUT DE CETTE ETUDE

La chimiothérapie n'est pas encore, à l'heure actuelle, une méthode rationnalisée avec ses règles et ses principes. De très nombreuses publications, résultant de travaux statistiques, analysent et synthétisent les indications et les effets secondaires de chaque produit.

Ces résultats très divers, éparpillés dans la littérature, ne permettent pas une application pratique.

Cette étude doit être considérée comme un guide pour l'utilisation pratique des différentes drogues. En effet, le praticien peu familiarisé par les produits cytolytiques devra lors de la prescription de ceux-ci dépister les dangers et les effets secondaires susceptibles d'apparaître.

Il ne faut nullement considérer cette étude comme un travail destiné à donner, dans le détail, toutes les indications et toutes les combinaisons possibles de drogues de la chimiothérapie.

LES DROGUES UTILISEES

La chimiothérapie possède un arsenal d'une trentaine de drogues dont certaines sont bien connues alors que d'autres sont encore en expérimentation. Ces produits ont des origines très diverses qui leur confèrent leur originalité mais ont tous un point commun : ce sont des antimitotiques qui agissent au niveau de la reproduction cellulaire.

Classification :

1°) Les agents alcoylants
2°) Les antimétabolites
3°) Les alcaloides de plantes
4°) Les extraits de Streptomyces
5°) Les substances diverses
6°) Les enzymes
7°) Les hormones

puis pour compléter cette étude,

- les produits antigéniques
- les corticoides.

ENUMERATION DES TOXICITES

- Tous les antimitotiques présentent un ou plusieurs effets secondaires néfastes qu'il faut dépister et traiter. Ces toxicités sont variables dans leur intensité, durée et fréquence. A chaque drogue est attaché un contingent

de toxicité établi par plusieurs études statistiques faites sur de très nombreux cas. A côté de ces résultats, il faut ajouter la possibilité de cas particuliers :

. Potentialisation des effets dans les associations médicamenteuses. exemple : Méthotrexate et Aspirine.

. Accidents chez des sujets présentant des séquelles à type d'une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque.

Exemple : Méthotrexate et insuffisance rénale.

Enumération :

. Dépression de la moelle osseuse avec une toxicité hématopoïetique au niveau des trois lignées (surtout plaquettes et polynucléaires).

. Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, stomatite.

. Immunodépression

. Polynévrite sensitivo motrice

. Hépato et néphrotoxicité + troubles urinaires

. Accès fébrile - choc

. Pneumopathie avec fibrose pulmonaire

. Dyskératose dermite

. Alopécie

. Pigmentation de la peau

. Hypocalcémie

. Aménorrhée

. Augmentation de la pilosité

. Raucité de la voix

. Troubles articulaires par arthrite goutteuse.

QUAND INTERROMPRE LE TRAITEMENT ?

Le problème d'une interruption de traitement se pose quand l'importance des effets toxiques est telle que la vie du malade est menacée.

Aucune règle ne peut et ne doit être établie.

Il faut faire la part des choses entre ce que l'on attend du traitement et les risques que l'on accepte de prendre.

CODIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES

Au nom de chaque produit est attaché un certain nombre d'effets secondaires :

Ceux-ci sont variables en fonction de :

- . la posologie
- . le type de polychimiothérapie
- . l'intervalle libre entre deux cycles thérapeutiques
- . l'état général du sujet
- . du bon fonctionnement de - la moelle
  - la glande hépatique
  - du coeur
- . la réceptivité propre du malade.

Pour la clarté de l'étude et une certaine codification nous avons classé les différents effets secondaires susceptibles de survenir en 5 stades :

++++	presque toujours
+++	très souvent
++	assez souvent
+	rare
-	exceptionnel

Le nombre de croix est fonction de la fréquence de survenue et de l'importance des troubles cliniques, biologiques et radiologiques décrits pendant ou après une chimiothérapie par un produit donné.

Cette échelle a été établie à la suite d'une étude statistique faite sur de nombreux cas observés dans plusieurs services.

Nous rappelons que cette échelle n'est donnée qu'à titre indicatif et qu'à tout moment nous pouvons observer des cas particuliers.

LE PROBLEME DES CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe qu'une seule contre-indication absolue : la grossesse.

En ce qui concerne toutes les autres "contre-indications" il faut établir la part des choses et juger du risque qu'il est permis de prendre.

Les "contre-indications" pour lesquelles le médecin est amené à discuter la justification sont :

- l'insuffisance hépatique
- l'insuffisance rénale
- l'insuffisance respiratoire
- les troubles de la coagulation
- les troubles cardiaques
- les troubles psychiques
- les infections

Exemples d'associations dangereuses :

- l'insuffisance hépatique et les progestatifs
- l'insuffisance rénale et le Méthotrexate
- l'insuffisance respiratoire et la Bléomycine à haute dose
- les troubles de la coagulation et la Mithramycine
- les troubles cardiaques et l'Adriamycine, les oestrogènes
- les troubles psychiques et les corticoides.

NOTIONS PRATIQUES A PROPOS DE LA TOXICITE HEMATOPOIETIQUE

La plupart des produits utilisés en carcinologie possèdent une toxicité hématopoïetique, plus couramment appelée hématotoxicité, touchant les trois lignées.

AVANT LE TRAITEMENT

A - Vérifier l'état de bon fonctionnement de la moelle. Faire :

. une ponction de moelle avant le premier cycle si la drogue présente une toxicité hématopoïetique particulièrement importante. L'os ponctionné est soit le sternum soit l'aile iliaque. De toute façon, ne jamais ponctionner une zone irradiée.

. une numération formule sanguine détaillée avant chaque cycle thérapeutique (globules rouges, globules blancs avec polynucléaires et plaquettes).

B - Dépister les troubles de la coagulation. Faire :

. temps de Quick
. bilan hépatique
. Hémostase détaillée si possible (au moins Temps de saignement, temps de Howell).

AU COURS DU TRAITEMENT, deux cas peuvent se produire :

A - Le taux des éléments figurés du sang se modifie peu : poursuivre le traitement.

B - Le taux des éléments figurés du sang s'abaisse progressivement :
Se rappeler :

. la lignée des globules rouges est la plus stable.
. dans la lignée des globules blancs, seul le taux des polynucléaires doit être retenu dans le cadre de la surveillance d'une chimiothérapie.
. le taux des plaquettes est très difficile à apprécier, les méthodes de comptage ne précisant le taux qu'à 50 000 près.

Quand suspendre le traitement ?

Les chiffres indiqués ci-dessous sont seulement à titre indicatif :

- un taux inférieur à 1 200 polynucléaires/mm3
- un taux inférieur à 50 000 plaquettes/mm3

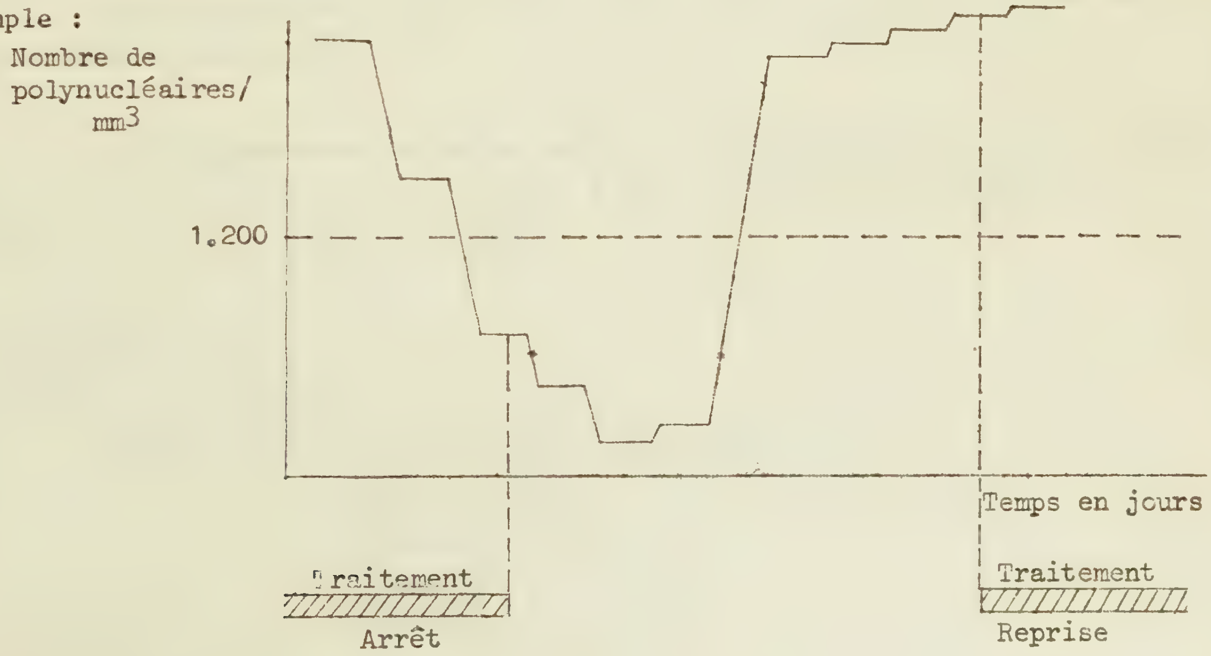
Il est à préciser que ce n'est pas le nombre absolu d'éléments qu'il importe de noter mais plutôt la rapidité de la chute. En effet, en ce qui concerne la poursuite du traitement, une chute de 8 000 à 2 500 polynucléaires pose plus de problèmes qu'une baisse de 2 000 à 1 800 polynucléaires en deux jours.

Quand reprendre le traitement ?

Ce n'est pas parce que la courbe indiquant le nombre journalier des polynucléaires ou des plaquettes présente une pente positive (ascendante) qu'il est permis de recommencer le traitement.

En effet, l'activité de la moelle après avoir subi un arrêt brutal, mais le plus souvent momentanné, reprend la production des différents éléments. Dans le sang circulant sont mis en circulation des éléments jeunes particulièrement sensibles à l'action cytolytique des drogues. Il est donc plus raisonnable d'attendre quelques jours pour éviter de "décapiter" un contingent de cellules jeunes. Cet intervalle libre permet ainsi au nombre et à la maturité des éléments de croitre.

Exemple :



APRES LE TRAITEMENT

Surveiller à intervalles réguliers les trois lignées jusqu'à normalisation des taux.

Attention aux effets retardés de certaines drogues :
par exemple : le C.C.N.U. : apparition d'une leucopénie vers la 4ème semaine et d'une thrombopénie à la 6ème semaine.

Un problème un peu particulier :

la chimiothérapie intermittente avec des doses importantes.

La numération formule sanguine faite après le cycle thérapeutique révelera des chiffres de globules blancs et de plaquettes toujours très bas. L'important dans ce cas particulier est d'avoir les taux de globules blancs et de plaquettes immédiatement avant de débuter un nouveau cycle thérapeutique.

LES ANTIEMETIQUES

De très nombreuses drogues ont pour effets secondaires l'apparition de troubles digestifs à type de nausées et de vomissements.

Le plus souvent un traitement symptomatique est suffisant pour améliorer le confort des malades.

Si le traitement entraîne, malgré les antiémétiques, des vomissements incoercibles associés à une anorexie et à des troubles hydroélectrolytiques, la chimiothérapie devra être interrompue.

Les Antiémétiques :

1 - METOPIMAZINE (Vogalène) :

Présentation : Ampoules injectables (intra-musculaire ou intra-veineuse lente) - 10 mg de produit actif

Comprimés : 2,5 mg

Gouttes : 0,1 mg/goutte

Suppositoires : 5 mg

Posologie (adulte) : 5 à 15 mg/jour.

2 - METOCLOPRAMIDE (Primpéran) :

Présentation : Ampoules injectables (intra-musculaire ou intra-veineuse) - 2 mg de produit actif

Comprimés : 10 mg

Soluté buvable : 5 mg (1 cuillère à café)

Gouttes : 0,1 mg/goutte

Posologie : 3 comprimés par jour en trois prises

6 cuillérées à café par jour en trois prises

2 injections intra-musculaires ou intra-veineuses par jour en deux fois.

3 - SOLUTE DIBROMURE D'ATROPINE :

Présentation : Ampoules buvables

Ampoules injectables en intra-veineuses.

Posologie : 1 à 3 ampoules buvables par jour diluée dans un verre d'eau

1 ampoule intra-veineuse par jour.

Contre indication : Glaucome - Adénome prostatique.

4 - CHLORPROMAZINE (Largactil) :

Présentation : Ampoules 25 mg en intra-musculaires

Gouttes : solution à 4 % : 1 mg = 1 goutte

Suppositoires : 25 mg - Comprimés : 25 mg

Posologie : 1 à 2 injections par jour en intra-musculaire

3 fois XX gouttes par jour

1 à 3 suppositoires par jour

5 - HALOPERIDOL FAIBLE :

Présentation : Ampoules 5 % 5mg intra-musculaire ou intra-veineuse

Gouttes : 1 ml = 20 gouttes = 2 mg

Comprimés : 1 mg

Posologie : 3 fois V gouttes par jour.

LES MODES D'ADMINISTRATION

Per os : Administration vespérale si le produit donne de nombreux troubles digestifs : exemple : Natulan.

Sous-cutané : exemple : le Méthotrexate.

Intra-musculaire : profonde.
Parfois douloureuse. Exemple : Endoxan si la dose est importante. Au besoin, ajouter lors de l'injection de la Novocaine et appliquer un cataplasme au point d'injection.

Intra-veineux : Intra-veineux directe.
Perfusion
la "rinçure" (cf la technique plus loin)
Attention à l'apparition d'escarre en cas de mauvaise technique pour les produits présentant une importante toxicité musculaire. Exemple : Vincristine.

Intra séreuse : pour les épanchements pleuraux et les ascites.

Intra artérielle : en milieux spécialisés

Intra dermique : immunothérapie

Scarification cutanée : immunothérapie

Note : Pour les produits présentant des réactions (accès fébrile, choc) lors de l'injection et pendant les heures qui suivent celle-ci injecter juste avant l'administration de la drogue un antihistaminique en intra veineux.

UNE TECHNIQUE PARTICULIERE : LA RINCURE

Matériel :

- 1 flacon de 250 cc de chlorure de sodium isotonique 9 %.
- 1 tubulure à perfusion
- 1 aiguille pour intra veineuse
- le produit X dilué prêt à être injecté.

<u>Technique</u> : la rinçure ou administration en intra veineuse directe avec "lavage" de la veine.

- Poser la perfusion - laisser couler deux minutes (60 gouttes par minute)
- S'assurer que l'aiguille se trouve bien dans la veine (reflux du sang) et que celle-ci n'est pas poreuse (gonflement du bras).
- Brancher en Y la seringue contenant le produit X
- Clamper la perfusion
- Injecter le produit très lentement (par exemple 10 minutes pour l'Adriamycine) en va et vient pour s'assurer continuellement que l'aiguille se trouve dans la veine (se rappeler que de nombreux produits possèdent une toxicité tissulaire).
- Le produit étant injecté "laver" la veine en laissant la perfusion en place (déclamper celle-ci) 120 gouttes/mn pendant 10 minutes.
- Retirer la perfusion
- Après l'injection : surveiller le malade : pouls, tension artérielle, température.

o

o o

PLAN D'ETUDE

PRESENTATION DE LA DROGUE : Dénomination commune

- Synonyme
- Présentation
- Mode d'administration
- Posologie moyenne

EFFETS SECONDAIRES

- Toxicité
- Précautions et surveillance

CONCLUSION

- Exemple d'indications
- Particularités majeures de la drogue

* A noter que pour chaque famille de produits, le mécanisme d'action est précisé en tête de chapitre.

* Nous rappelons que les indications thérapeutiques énumérées dans le paragraphe conclusion ne sont mentionnées qu'à titre d'exemple.

ENUMERATION DES DIFFERENTES DROGUES ETUDIEES

1°) LES AGENTS ALCOYLANTS :

- Les dérivés de l'ypérite azotée	: Chlormétine (Caryolysine)
	Mannomustine (Dégranol)
	Cyclophosphamide (Endoxan)
	Melphalan (Alkéran)
	Chlorambucil (Chloraminophène)
- Les dérivés des Ethylanimines	: Thiotepa
- Les esters sulfoniques	: Busulfan (Misulban)
- Les nitrosurées	: B.C.N.U.
	C.C.N.U. (Lomustine)

2°) LES ANTIMETABOLITES

	: Méthotrexate
	5 Fluoro Uracile
	Cytarabine (Aracytine)

3°) LES ALCALOIDES EXTRAITS DE PLANTES :

- Les alcaloides de la pervenche	: Vincaleucoblastine (Velbé)
	Vincristine
- Les dérivés de podophylline	: VM 26
	VP 16213

4°) <u>LES EXTRAITS DE STREPTOMYCES</u> : Actinomycine (Dactinomycine)
Adriamycine (Adriblastine)
Bléomycine
Mithramycine
Mitomycine C (Ametycine)

5°) <u>LES SUBSTANCES DIVERSES</u> : D.T.I.C.
Procarbazine (Natulan)

6°) <u>LES ENZYMES</u> : L. Asparaginase

7°) <u>LES HORMONES</u>

- Les oestrogenes : Diéthylstilboestrol (Distilbène)
Fosfetrol tetrasodique (ST 52)
Hexoestrol (Syntrogène)

- Les progestatifs : Norethisterone (Norfor)
Medroxyprogesterone (Prodasone)

- Les androgènes : Propionate de Drostanolone (Permastril)
Propionate de Testosterone (Sterandril)
Fluoxymesterone (Halotestin)

8°) <u>LES PRODUITS ANTIGENIQUES</u> : B.C.G.

9°) <u>LES CORTICOIDES</u>

°
° °

LES AGENTS ALCOYLANTS

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DES :

- Dérivés de l'ypérite Azotée	: Chlormethine
	Mannomustine
	Cyclophosphamide
	Melphalan
	Chlorambucil
- Dérivés de l'ethylanimines	: Thiotepa
- esters sulfoniques	: Busulfan
- nitrosourés	: B.C.N.U.
	C.C.N.U.

LES AGENTS ALCOYLANTS

LE MECANISME D'ACTION

Les agents alcoylants possèdent comme la plupart des antimitotiques une action directe sur l'A D N. Ces produits ont la propriété de faire apparaître des liaisons stables entre les deux chaînes qui constituent la molécule d'A D N ; il s'agit notamment de liaisons ester phosphate sucre. Ces liaisons stables ont pour conséquence le blocage de la division cellulaire en phase S (de synthèse) et G_2 du cycle cellulaire de l'A D N.

CHLORMETHINE

SYNONYME :

Moutarde à l'azote - Caryolysine.
Mechlorethamine - Mustine.
Yperite à l'azote.

PRESENTATION :

Ampoule de 2 ml dosée à 10 mg de produit actif.
Solvant : sérum physiologique.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineux directe lente en diluant une ampoule dans 20 cc de solvant.

. Rinçure : cette méthode est plus souvent utilisée du fait de la possibilité d'une toxicité au niveau des veines lors de l'injection.

. JAMAIS INTRA-MUSCULAIRE + + +

POSOLOGIE MOYENNE :

. 0,4 mg/kg pendant un à quatre jours (dose totale).

. 0,1 mg/kg une fois par semaine.

TOXICITE :

+ + + + Toxicité au niveau des tissus : voie intra-musculaire proscrite.

+ + + Hématotoxicité sur les trois lignées.

+ + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements quelques heures après l'injection.

+ Thrombophlébite.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- La Caryolysine a une action rapide.
- Donner des antiémétiques la veille et pendant la cure.
- Avant la cure, faire une numération globulaire.
- C'est à cause de cette toxicité précoce que le traitement consiste en plusieurs cures séparées.
- Numération globulaire tous les jours du traitement puis deux fois par semaine pendant trois semaines.

CONCLUSION :

La Chlorméthine est un produit employé dans le traitement des hémato-sarcomes essentiellement.

Le protocole le plus classique du traitement par chimiothérapie de la Maladie de Hodgkin est le M.O.P.P. associant :

M : Mechlorethamine
O : Vincristine (Oncovin)
P : Prednisone
P : Procarbazine

La surveillance consiste à traiter symptomatiquement les troubles digestifs et à dépister une cytopénie sanguine.

MANNOMUSTINE

SYNONYME :

Dégranol

PRESENTATION :

Ampoule de 50 mg de produit actif.

Solvant : sérum physiologique.

MODE D'ADMINISTRATION :

. En intra-veineuse directe lente.

. En intra-veineuse par perfusion.

. Localement dans les cavités séreuses où peuvent se produire des épanchements.

. JAMAIS EN INTRA MUSCULAIRE + + +

POSOLOGIE MOYENNE :

Quelque soit le mode d'administration et le protocole, la posologie moyenne est de : 50 mg/jour soit une ampoule par jour.

TOXICITES :

++ Hématotoxicité de moyenne importance touchant globalement les trois lignées.

Attention à la majoration de ces effets secondaires quand les protocoles associent plusieurs drogues.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération formule sanguine avant le début du traitement, puis numération une fois par semaine.

. Surveillance des polynucléaires + +

CONCLUSION :

La Mannomustine est un produit peu toxique, employé soit en intraveineux associé à d'autres produits dans le cadre du traitement des hématosarcomes, soit en intra-séreux directement pour tenter de résorber un épanchement.

CYCLOPHOSPHAMIDE

SYNONYME :

Endoxan

PRESENTATION :

. Dragées dosées à 50 mg de produit actif.

. Ampoules dosées à 100 mg - 200 mg - 500 mg.
Solvant : Chlorure de sodium.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Per os : dragées.

. Intra-musculaire : mode d'administration douloureux si la posologie est supérieure à 1 gramme par jour en une fois. La douleur est essentiellement due au volume de produit ingecté.

. Intra-veineux par rinçure : S'il n'y a pas d'épanchement pleural, ni de métastase pulmonaire, laisser passer entièrement le flacon de 500 cc de sérum salé dans le but d'améliorer la diurèse. Par contre, s'il existe un épanchement pleural ou des métastases pulmonaires, rincer la veine pendant dix minutes seulement.

. JAMAIS EN PERFUSION car le produit dilué se dégrade en 30 minutes + + +

EXCRETION :

L'excrétion est urinaire sous une forme activée d'où la possibilité de toxicité urinaire à type de cystite.

POSOLOGIE MOYENNE :

L'Endoxan est un produit que l'on emploie :

- soit seul et ce surtout dans le cas d'un traitement d'entretien.
- soit comme l'un des composants d'un protocole.

Dans le premier cas, la dose moyenne est de 1 gramme par semaine.

Dans le deuxième cas, les doses sont beaucoup plus variables : de 200 à 600 mg/jour pendant un cycle de durée déterminée.

TOXICITES :

Peu toxique dans son ensemble.

+ + Alopécie . prévenir le malade avant le début du traitement ; il acceptera cet effet secondaire plus facilement.

. cette alopécie est transitoire. Les cheveux repoussent après un délai de trois à six mois même si le traitement est prolongé.

+ + Cystite . rare si les précautions sont observées. Dans certains cas, malade à diurèse faible, cette cystite peut être hémorragique.

+ + Leucopénie

+ + Troubles digestifs à type de nausées et vomissements.

- Thrombopénie exceptionnelle.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Quelque soit le mode d'administration : faire boire un litre d'eau avant et après l'administration du produit.

. Quand le mode d'administration est la rinçure, laisser passer complètement le flacon de 500 cc (sauf s'il existe des métastases pulmonaires ou un épanchement pleural).

. Prévenir le malade de l'apparition de douleurs urinaires.

. Contre l'alopécie : rien à faire.

. Faire une numération formule sanguine avant chaque début de cycle.

. Noter le nombre des polynucléaires.

. Si administration par voie intra-musculaire :

- mettre pansement (cataplasme) sur point d'injection
- ajouter de la Novocaine dans la seringue.

CONCLUSION :

Le Cyclophosphamide est un produit très fréquemment employé en médecine de ville comme traitement d'entretien en raison de sa faible toxicité et des quelques résultats qu'il a démontrés.

MELPHALAN

SYNONYME :

Alkéran

PRESENTATION :

. Comprimés dosés à 2 mg de produit actif

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os

POSOLOGIE MOYENNE :

1 mg/kg par cure de 5 jours

TOXICITE :

+ + + Hématotoxicité touchant les trois lignées souvent retardée.
+ Troubles digestifs à type de nausées et vomissements.
+ Ulcération buccale.
- Alopécie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Surveillance hématologique sans oublier que la toxicité peut être retardée.

Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.

Attendre six semaines avant de reprendre le traitement.

CONCLUSION :

Le Melphalan est une moutarde essentiellement utilisée dans le cancer du sein, de l'ovaire et du myelome multiple. A noter une toxicité hématopoïétique cumulative parfois retardée.

C H L O R A M B U C I L

SYNONYME :

Chloraminophene.

PRESENTATION :

Dragées dosées à 2 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os.

POSOLOGIE MOYENNE :

2 à 12 mg/jour (en traitement continu)

TOXICITE :

+ + Hématotoxicité de moyenne importance, touchant plus particulièrement les plaquettes.

+ Amenorrhée

- Troubles digestifs.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Surveillance hématologique pendant toute la durée du traitement
Numération formule sanguine une fois par semaine.

CONCLUSION :

Le Chlorambucil, produit présentant peu de toxicité, est employé pour le traitement des myélomes, réticulo et lymphosarcomes, ainsi que dans les Leucémies Lymphoides chroniques.

T H I O T E P A

SYNONYME :

Ledertepa, Oncotiotépa

PRESENTATION :

Flacons contenant 10 mg de produit actif,

Solvant : eau distillée 2 cc

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-musculaire

. Intra-veineuse directe

. Intra péritonéale ou intra-pleurale

. Instillation vésicale.

POSOLOGIE MOYENNE :

. Intra musculaire :	5 mg/m^2/jour pendant 5 jours tous les mois
. Intra veineuse directe :	20 mg/m^2 une fois par semaine
. Dans les cavités pleurales ou péritonéales :	20 à 30 mg par semaine
. Instillation vésicale :	30 mg/60 ml d'eau distillée une fois par semaine.

+ + + De toute façon ne pas dépasser une dose totale de 100 mg par cure (de un mois). Respecter des intercures de deux mois.

TOXICITE :

+ + + Hématotoxicité avec leucopénie et thrombopénie. Cette toxicité se prolonge 6 semaines avec un pic à la 4ème semaine.

+ + Troubles digestifs à type de vomissements et diarrhées.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération globulaire tous les jours pendant la cure, puis une fois par semaine.

. Surveiller surtout la 3ème et 4ème semaine.

CONCLUSION :

Le Thiotépa est un produit fréquemment employé dans les traitements ambulatoires. Le seul problème réside en une toxicité hématologique retardée qui implique une surveillance stricte et prolongée.

Indications : Cancer de l'ovaire et du sein. Epanchements néoplasiques
Papillomatoses et cancers vésicaux.

B U S U L F A N

SYNONYME :

Myleran, Misulban

PRESENTATION :

Dragées dosées à 2 mg de produit actif

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os exclusivement

POSOLOGIE MOYENNE :

Très variable - 1 à 5 dragées par jour

TOXICITES :

+ + + Hématotoxicité avec thrombopénie importante
Thrombopénie proportionnellement plus importante que la leucopénie.
+ Aménorrhée
+ Sclérose ovarienne et atteinte de la lignée germinale chez l'homme
+ Fibrose pulmonaire après un traitement au long cours
+ Mélanodermie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération formule sanguine avant le début de la cure.

. Numération formule sanguine chaque jour de la cure, puis deux fois par semaine pendant les deux semaines suivantes.

. Il n'y a rien à faire pour éviter l'aménorrhée et la mélanodermie ; prévenir cependant la malade avant le début du traitement.

. Si le traitement dure longtemps, faire un cliché du thorax tous les 3 mois pour dépister une éventuelle fibrose pulmonaire.

CONCLUSION :

Le Busulfan, malgré ses effets secondaires importants, reste le produit spécifique de la Leucémie Myéloide Chronique. Se rappeler que l'aplasie médullaire due au Busulfan peut durer plusieurs mois (la chute du taux des Réticulocytes étant un signe d'alarme).

B. C. N. U.

SYNONYME :

Carmustine - 1,3-B_{bis} Chloroethyl-Nitroso-Urée.

PRESENTATION :

Flacon de 25 et 100 mg.

Solvant : sérum physiologique

MODE D'ADMINISTRATION :

Intra-veineux exclusivement.

POSOLOGIE MOYENNE :

1,5 mg/kg/jour pendant deux jours de suite, soit
100 mg/m^2/jour deux jours de suite.

TOXICITE :

+ + + Hématotoxicité retardée jusqu'à quatre à six semaines.

+ Troubles digestifs à type de nausées, vomissements quatre heures après.

+ Douleurs au point veineux d'injection.

+ Fibrose pulmonaire

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Surveillance hématologique pendant et surtout après la cure.

Numération formule sanguine une fois par semaine - surveiller particulièrement la quatrième, cinquième et sixième semaine.

Espacer deux cures d'au moins six semaines.

Radio pulmonaire tous les trois mois.

Traiter symptomatologiquement les effets secondaires digestifs.

CONCLUSION

Le B.C.N.U., produit traversant la barrière hématoméningée, est employé dès qu'il existe une atteinte du système nerveux. Ce produit très diffusible peut aussi être employé dans le traitement de certains myélomes, cancers du poumon, mélanomes et épanchements pleuraux. La toxicité essentiellement hématologique présente un pic au bout de quatre semaines.

C. C. N. U.

SYNONYME :

Lomustine - 1-2-Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urée.

PRESENTATION :

Gelules de 40, et 100 mg.

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os.

POSOLOGIE MOYENNE :

100 mg/m^2/jour, deux jours de suite.

TOXICITE :

Cf B.C.N.U. - Le C.C.N.U. est cependant plus toxique que le B.C.N.U.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

cf B.C.N.U.

CONCLUSION :

Le C.C.N.U. possède à peu près les mêmes indications que le B.C.N.U.

A noter un avantage du C.C.N.U. : le mode d'administration par voie orale.

LES ANTIMETABOLITES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DE :

- Méthotrexate
- 5 FluoroUracile
- Cytarabine

LES ANTIMETABOLITES

LE MECANISME D'ACTION

Les antimétabolites sont des substances qui perturbent la synthèse des acides nucléiques en interférant au niveau de la synthèse de ceux-ci avec l'aide soit de l'acide folique soit des bases puriques ou pyrimidiques. En effet, leur structure est analogue à celle des purines, des pyrimidines ou d'un cofacteur comme l'acide folique.

Ces produits agissent à la phase S du cycle cellulaire en provoquant le non fonctionnement et la mort de la cellule tumorale.

Par exemple, le Méthotrexate provoque l'apparition d'un antagoniste de l'acide folique ; de même que le 5 FU perturbe la synthèse de la thymidine en inhibant la thymidilate-synthétase.

M E T H O T R E X A T E

SYNONYME :

Ledertrexate - Améthoptérine.

PRESENTATION :

- Comprimé dosé à 2,5 mg de produit actif
- Flacon dosé à 5 et 20 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os
- Intra-musculaire
- Intra-veineuse directe
- Sous cutanée

POSOLOGIE MOYENNE :

. Per os :	20 à 30 mg/m^2 2 fois par semaine 5 mg/jour pendant 20 jours
. Intra-musculaire :	même posologie par Per os
. Intra-veineuse directe :	40 à 60 mg/m^2 une fois par semaine
. Sous-cutanée :	6 mg/m^2 par jour en 4 doses égales pendant 5 jours.

TOXICITES :

+ + + Hématotoxicité : leucopénie ET thrombopénie.

+ + + Stomatite : parfois ulcéreuse et ulcéro-hémorragique, très douloureuse.

hémorragie grave en raison de la thrombopénie.

+ Diarrhée

+ Néphrotoxicité (attention aux insuffisances rénales, le Méthotrexate étant éliminé par voie urinaire).

+ Hépatotoxicité.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Numération formule sanguine avant d'entreprendre le traitement.
Numération formule sanguine tous les jours.
Puis, trois fois par semaine, la semaine suivant l'arrêt de la cure.
Si possible, une ponction sternale avant la cure.
Surveiller le nombre des polynucléaires et les plaquettes.
Dépister les signes prémonitoires de la stomatite : gingivorragie, aphtes, difficulté à la déglutition.
Périodiquement, chaque mois, vérifier le fonctionnement des parenchymes hépatique et rénal.

CONCLUSION :

Le Méthotrexate est une drogue employée assez souvent pour le traitement des lésions cutanées et des choriocarcinomes.

Il faut retenir l'importante toxicité de ce produit quelque soit le mode d'administration.

Avoir en mémoire l'apparition possible de :

- leucopénie
- thrombopénie
- stomatite

On rappelle qu'il existe un antidote du Méthotrexate : l'Acide folinique (commercialisé sous le nom de Lederfoline *). La posologie est fonction de la dose de Méthotrexate administrée.

Exemple : si un malade reçoit 450 mg/m^2 de Méthotrexate en 2 jours par voie intra veineuse, il faudra administrer 25 mg/m^2 toutes les 6 heures pendant 4 jours par voie intra musculaire.

5 FLUORO-URACILE

SYNONYME :

Fluoro-Uracile.

PRESENTATION :

Ampoule contenant 250 mg de produit actif.
Solvant : glucosé isotonique

MODE D'ADMINISTRATION :

. per os
. Intra musculaire
. Perfusion : s'il n'y a pas de problème de surcharge pulmonaire 1 ampoule de 250 mg dans 125 cc de glucosé isotonique à passer en une heure (éviter les perfusions plus longues le produit se dégradant).
. Intra-veineuse directe : s'il existe un problème de surcharge pulmonaire.

Que ce soit en intra-musculaire, intra-veineuse ou intra-veineuse directe, prendre des précautions pour lutter contre les effets de la photosensibilisation.

POSOLOGIE MOYENNE :

. Per os :	3 à 4 ampoules en une seule dose tous les 5 jours.
. Intra-musculaire et perfusion :	500 mg/m^2 jusqu'à l'apparition de la diarrhée avec une durée de 10 jours maximum.
. Intra-veineuse directe :	500 mg/m^2 pendant 5 jours puis 250 mg/m^2 tous les 2 jours.

TOXICITES :

- Quelque soit le mode d'administration :
  + + + Hématotoxicité touchant les trois lignées mais surtout la lignée des globules blancs. Cette leucopénie est précédée d'une diarrhée qu'il faut dépister pour arrêter le traitement immédiatement, faute de quoi apparaitrait une très importante hématotoxicité.

Dans les premiers jours de la cure, une constipation peut apparaître. Aucun laxatif ne sera prescrit + +.

+ + La photosensibilisation est un phénomène constant.

+ + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements.

+ Stomatite gingivorragie.

- La voie intra-veineuse directe est particulièrement toxique.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Faire une numération formule sanguine avant d'entreprendre la cure puis 3 numérations par semaine pendant le traitement et la semaine suivante.

. Dépister l'apparition de la diarrhée.
Arrêter le traitement dès l'apparition de celle-ci.

. Lutter contre la photosensibilisation : recouvrir le flacon, la tubulure, le point d'injection et le trajet veineux par un manchon noir.

. Si l'administration est la voie orale : mélanger le 5 F.U. avec un jus de fruit gazeux.

CONCLUSION :

Le 5 F.U. est particulièrement efficace dans le traitement des cancers glandulaires d'origine colique ou rectale.

Il est aussi très souvent employé dans le traitement des cancers du sein, de l'estomac et des métastases hépatiques.

La surveillance consiste à dépister l'apparition de diarrhée précédant de quelques jours une importante hématotoxicité.

CYTARABINE

SYNONYME :

Aracytine - Cytosine - Arabinoside - Cytosar - Ara-C

PRESENTATION :

Ampoule dosée à 10 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Intra-veineuse directe
- Perfusion
- Sous-cutanée toutes les trois heures.

POSOLOGIE MOYENNE :

- Intra-veineuse directe : 2,5 mg/kg deux fois par semaine.
- Perfusion : 2,5 mg/kg en perfusion continue pendant 5 jours

TOXICITES :

+ + + Hématotoxicité avec anémie mégaloblastique. Les trois lignées sont atteintes.

+ + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements.

+ Stomatite

+ Céphalée

+ Fièvre.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Surveillance hématologique.
  Numération formule sanguine tous les jours puis deux fois par semaine pendant deux semaines.
- Si le traitement doit se prolonger faire tous les trois mois une ponction sternale, si la moelle montre une activité régénératrice médiocre.

CONCLUSION :

La Cytarabine (drogue essentiellement employée dans les leucémies aigues myéloblastiques) a été employé avec peu de succès dans le traitement des tumeurs solides comme les cancers du rein et de la prostate.

LES ALCALOIDES DE PLANTES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DES :

- alcaloides de la pervenche :
  - . Vincaleucoblastine
  - . Vincristine
- dérivés de la podophylline :
  - . VM 26
  - . VP 16213

LES ALCALOIDES DE PLANTES

LE MECANISME D'ACTION

Les produits, faisant partie de cette famille, provoquent la mort de la cellule en bloquant à la phase de Mitose le cycle cellulaire.

Cette action est immédiate mais de brève durée (poison du fuseau). Le mécanisme intime est peu élucidé mais devant la neurotoxicité de ces produits on est en droit de postuler l'existence d'effets sur les microtubules cytoplasmiques présents dans les fibres du fuseau mitotique et dans les tissus nerveux.

Ces drogues n'ont aucune action sur la synthèse de l'A.D.N.

VINCALEUCOBLASTINE

SYNONYME :

Velbe, Vinblastine

PRESENTATION :

Flacon de 10 ml contenant 10 mg de sulfate de vinblastine.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Strictement par voie veineuse.
- Perfusion dans du sérum salé ou du glucosé isotonique.
- De préférence en tinçure.

POSOLOGIE MOYENNE :

- Commencer par 6 mg/m^2/ jour
- puis suivre le schéma suivant le nombre de polynucléaires par mm^3

> 4 000	:	10 mg/jour	6 mg/m^2
3 000< <4 000	:	5 mg/jour	3 mg/m^2
< 3 000	:	arrêter le traitement	

- attendre au moins une semaine entre deux injections.

TOXICITES :

\+ Myélosuppressif que la vincristine (absence de thrombopénie)

\- Neurotoxique que la vincristine

\+ + + Hématotoxicité : leucopénie essentiellement, rapidement résolutive.

\+ Neurotoxicité : abolition des réflexes ostéo-tendineux paresse intestinale.

\+ Troubles digestifs à type de nausées, vomissements.

\+ Alopécie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Numération formule sanguine, avant et après la cure.

Adapter la posologie au taux des polynucléaires.

Dépister les signes de neurotoxicité. (cf toxicité de la Vincristine).

Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.

CONCLUSION :

La Vincaleucoblastine est un produit souvent employé dans le cadre d'un traitement à domicile de la Maladie de Hodgkin, des choriocarcinomes, des cancers du sein ...

Adapter la posologie en fonction des résultats de la numération.

VINCRISTINE

SYNONYME :

Oncovin - Leurocristine.

PRESENTATION :

Flacon dosé à 1 mg de sulfate de Vincristine.

Solvant : Chlorure de sodium.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineuse directe, par rinçure exclusivement.
. JAMAIS EN INTRA-MUSCULAIRE : importante toxicité tissulaire.
. JAMAIS EN INTRA-VEINEUSE DIRECTE.

POSOLOGIE MOYENNE :

1 mg/m^2 jour

TOXICITES :

\+ + + + Neurotoxicité avec :

- occlusion paralytique du grêle ++++
- paresthésie des extrémités à type de picottements
- abolition des réflexes ostéo-tendineux (surtout les achileens et rotuliens)
- Diminution de la force musculaire.

Cette neurotoxicité est reversible.

En cas de toxicité importante, arrêter définitivement le traitement.

\+ + + + Escarre en cas de mauvaise technique de l'intra-veineuse.

\+ + Alopécie (si dose totale importante) ; reversible.

\+ + Durcissement des veines.

\+ Neutropénie et thrombopénie.

\+ Hyponatremie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Dès le début du traitement, donner un laxatif puissant agissant sur le péristaltisme intestinal.

Dépister :

- un début de constipation
- des paresthésies au niveau des extrémités des doigts.

Arrêter le traitement si le syndrôme occlusif se majore.

Contrôler la numération formule sanguine avant le début du traitement, et avant chaque injection.

CONCLUSION :

La Vincristine, drogue fréquemment employée dans les protocoles comme catalyseur des actions des autres produits, est d'un maniement délicat à cause d'une importante neurotoxicité se manifestant essentiellement par une occlusion paralytique du grêle, parfois mortelle.

V M 26

SYNONYME :

PRESENTATION :

Ampoule dosée à 50 mg de produit actif.

Solvant : Chlorure de sodium.

MODE D'ADMINISTRATION :

Intra-veineuse en perfusion de 1 heure et demi pour une ampoule

Diluer une ampoule dans 125 cc de sérum salé.

POSOLOGIE :

60 à 70 mg/m^2/jour en deux fois.

TOXICITES :

+ + + Accident aigu dès le début de l'injection (à type de choc anaphylactique).

+ + Hématotoxicité de moyenne importance, avec leucopénie et thrombopénie.

+ + Troubles digestifs à type de nausées et vomissements.

+ + Alopécie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération formule sanguine avant et pendant le traitement.

. Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.

. Attention à la possibilité d'un choc anaphylactique en début d'injection. 10 minutes avant l'administration de VM 26 injecter en intra-veineux 1 ampoule de Polaramine.

CONCLUSION :

Le VM 26, drogue employée pour le traitement des réticulosarcomes, présente une hématotoxicité de moyenne importance.

A noter la possibilité de choc anaphylactique en début d'injection.

V P 16213

SYNONYME :

PRESENTATION :

- Gelules dosées à 100 mg de produit actif.
- Ampoules dosées à 100 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os
- Intra-veineuse, perfusion de 90 minutes pour une ampoule.

POSOLOGIE :

Traitement d'attaque :

- 200 mg/jour pendant 5 jours
- une intercure de 10 jours
- puis de nouveau 200 mg/jour pendant 5 jours.

Traitement d'entretien :

. 200 mg/jour pendant 5 jours tous les mois. Dose double pour la voie buccale car l'absorption digestive est de 47 %.

TOXICITES :

+ + Hématotoxicité, leucopénie.
+ + Troubles digestifs à type de nausées et vomissements
+ + Alopécie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Numération formule sanguine avant et pendant le traitement.
- Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.
- Prévenir les malades d'une éventuelle alopécie.

CONCLUSION :

Le VP 16213 est la drogue de choix pour le traitement des épanchements pleuraux consécutifs à l'évolution métastatique d'un cancer du sein.

Ce produit, d'un maniement facile et de faible toxicité, est très souvent employé comme traitement à domicile.

LES EXTRAITS DE STREPTOMYCES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DE :

- Actinomycine
- Adriamycine
- Bléomycine
- Mithramycine
- Mitomycine

LES EXTRAITS DE STREPTOMYCES

LE MECANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action de ces "antibiotiques" consiste, tout du moins pour l'Actinomycine et la Mithramycine, en la perturbation de la synthèse de l'ARN messager.

En ce qui concerne la Bléomycine, il semblerait que l'on assiste à la dénaturation de l'ADN monocaténaire.

Il est évident que pour ces produits, il est difficile d'établir une relation entre le mode d'action au niveau moléculaire et la pharmacologie biochimique.

ACTINOMYCINE D

SYNONYME :

D. Actinomycine - Lyovac - Cosmegen

PRESENTATION :

Ampoule dosée à 500 γ (0,5 mg de produit actif)
Solvant : chlorure de sodium

MODE D'ADMINISTRATION :

Intra veineuse directe par rinçure.

POSOLOGIE MOYENNE :

500 γ /jour pendant 5 jours
A renouveler éventuellement au bout de 5 jours

TOXICITES :

+ + + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées.
+ + + Hématotoxicité sur les trois lignées.
+ + Stomatite
+ + Alopécie réversible
+ + Erythème au niveau des zones irradiées par réactivation des réactions cutanées post-radiothérapiques, si l'irradiation remonte à plusieurs mois. Cette photosensibilisation potentialise nullement les effets de l'irradiation ou de la drogue.
+ Fièvre
+ Dermite furoncaloide

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Surveillance hématologique avec numération formule sanguine avant et pendant (tous les jours) le traitement.

Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.
Rien à faire pour éviter l'érythème au niveau des zones irradiées.
Eviter l'exposition des malades au soleil.

CONCLUSION :

La D. Actinomycine, produit employé dans le traitement des choriocarcinomes et néphroblastomes, présente essentiellement une toxicité digestive et hématologique.

A D R I A M Y C I N E

SYNONYME :

Adriblastine - Doxorubicine

PRODUITS VOISINS OU EQUIVALENTS :

Daunorubicine - Duborimycine

PRESENTATION :

. Flacon de 10 mg de produit actif
Solvant : 5 ml de chlorure de sodium isotonique

. Flacon de 50 mg de produit actif
Solvant : 15 ml de chlorure de sodium isotonique.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineuse directe par rinçure
. Intra-artérielle
. JAMAIS EN INTRA-MUSCULAIRE (toxicité tissulaire)
. Exclure la voie orale : non absorbé par la muqueuse digestive.
. JAMAIS EN INTRA-RACHIDIENNE

POSOLOGIE MOYENNE :

. 7 à 12 mg/m^2/ jour pendant 3 à 4 jours.

. plutôt : 60 à 75 mg/m^2 en une à deux fois, un seul jour pour éviter les accidents cardiaques.

puis attendre un délai de un mois avant d'entreprendre un nouveau cycle.

TOXICITES :

+ + + + Toxicité cardiaque : modification de l'E.C.G. avec :
- tachycardie, extrasystole,
- sous décalage de ST, inversion de T.
Parfois, apparition d'une insuffisance cardiaque irréversible.

+ + + Hématotoxicité : Leucopénie importante.
Thrombopénie et anémie modérée.
Cette hématotoxicité apparait quelques jours après le début d'une stomatite.
On assiste à une normalisation des éléments figurés du sang en 2 semaines.

+ + + Stomatite : Localisée aux bords latéraux de la langue.
Apparait au bout d'une semaine de traitement et disparait deux semaines après la fin de celui-ci.

+ + + Alopécie : Transitoire mais complète malgré l'arrêt du traitement.

+ + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

+ + Accès fébrile.

+ + Réaction veineuse au niveau du point d'injection.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Avant de débuter le traitement :

Faire : une ponction sternale pour vérifier la richesse de la moelle osseuse,

une numération formule sanguine,
un électro-cardiogramme,
un bilan hépatique (s'il existe une insuffisance hépatique, on assiste à une majoration des effets secondaires).

- Pendant le traitement :

. Dépister l'apparition d'une stomatite qui précède de quelques jours la toxicité hématopoïetique.

. Numération formule sanguine tous les jours.
. Electro-cardiogramme tous les deux jours.
Arrêter le traitement s'il existe des anomalies.
. Rien à faire pour éviter l'alopécie.

- Après le traitement :

. Numération formule sanguine tous les 2 jours pendant une semaine.

. Electro-cardiogramme à intervalles réguliers jusqu'à normalisation complète.

Si les cycles sont espacés de 4 semaines, les effets toxiques sont plus rares et tout au moins plus faibles.

CONCLUSION :

L'Adriamycine, produit employé dans le protocole du traitement des Hématosarcomes et Réticulosarcomes, présente des toxicités (surtout cardiaques) qui peuvent être très importantes si elles ne sont pas dépistées à temps.

La surveillance du traitement doit être particulièrement soigneuse.

BLEOMYCINE

SYNONYME :

PRESENTATION :

Flacon dosé à 15 mg de produit actif

Le soluté : chlorure de sodium

MODE D'ADMINISTRATION :

- Intra-musculaire : diluer un flacon avec 5 ml de chlorure de sodium.
- Intra-veineuse directe lente.
- Intra-artérielle.

POSOLOGIE MOYENNE :

- Soit 15 mg/jour pendant 10 jours,
- Soit 15 mg/jour tous les 2 jours pendant 20 jours,
- Soit 15 mg/jour deux fois par semaine. (le plus souvent)

De toute façon, il ne faudra jamais dépasser une dose totale de 300 mg.

TOXICITES :

+ + + + Fibrose pulmonaire rapidement évolutive si la dose totale est supérieure à 500 mg.

+ + + Lésions cutanéo-muqueuses à type de :

- dermographie se manifestant par des flagellations très douloureuses au niveau du dos et des membres.
- sclérodermie au niveau des extrémités.

+ + Alopécie réversible.

+ + Rash cutané après les premières injections.

+ + Clocher thermique après les premières injections.

+ + Troubles digestifs à type de nausées et vomissements, diarrhées

+ + Ulcérations buccales et vulvaires.

+ + Pigmentation cutanée.

+ + Paresthésies au niveau des extrémités des doigts.

Remarque : Bonne tolérance hématologique.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Dépister les lésions cutanéo-muqueuses.
- Numération formule sanguine avant le traitement.
- Surveiller cliniquement et radiologiquement l'état du parenchyme pulmonaire + + +
  Arrêter le traitement si apparaissent les signes prémonitoires de l'insuffisance respiratoire.(dyspnée + +)
- Avant l'injection, administrer en intra-veineux un antihistaminique.
- Ne pas dépasser une dose totale de 300 mg.

CONCLUSION :

De la Bléomycine surtout employée pour le traitement des métastases pulmonaires des choriocarcinomes, il faut retenir :

- la bonne tolérance hématologique,
- des effets secondaires d'ordre cutanéo-muqueux,
- l'apparition d'une fibrose pulmonaire (même pour de faibles doses cumulatives),
- une dose totale de 300 mg à ne pas dépasser,
- une indication majeure (en milieu hospitalier) : les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures.

M I T H R A M Y C I N E

SYNONYME :

Mithracine

PRESENTATION :

Flacon dosé à 2,5 mg de produit actif

Solvant : chlorure de sodium.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineuse en perfusion de 4 heures.

. JAMAIS EN INTRA-MUSCULAIRE + + +

POSOLOGIE MOYENNE :

. Pour une chimiothérapie anticancéreuse :

0,05 mg/kg/jour, un jour sur deux avec un maximum de 5 injections.

. Pour lutter contre une hypercalcémie :

1 mg/jour, à répéter tous les 8 jours.

TOXICITES :

+ + + + Hémorragies et suffusions hémorragiques dues à une importante hépatotoxicité entraînant des troubles de la synthèse des facteurs de coagulation.

+ + + Hématotoxicité avec une importante thrombopénie. La leucopénie et l'anémie sont constantes.

+ + Troubles digestifs à type de nausées et de vomissements.

+ + Hypocalcémie.

+ + Irritation veineuse au point d'injection.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Avant d'entreprendre la cure :

Faire = un bilan hématologique, de la coagulation et hépatique.

- Au cours du traitement :

    - numération formule sanguine tous les jours,
    - bilan hépatique et facteur de la coagulation deux fois par semaine,
    - dépister : gingivorragie, hémoptysie, épistaxis et malaena,
    - arrêter le traitement dès l'apparition des signes prémonitoires. En effet, il sera très difficile de lutter contre des hémorragies d'origine toxique.
    - Intercure de 1 mois au minimum.

CONCLUSION

La Mithramycine est essentiellement employée pour le traitement des métastases pulmonaires des tumeurs du testicule (Dysembryome) et des hypercalcémies dues aux métastases osseuses des cancers du sein. Cette drogue présentant de très importants effets secondaires (hémorragies) n'est employée qu'en milieu hospitalier.

MYTOMYCINE C

SYNONYME :

Amétycine.

PRESENTATION :

Ampoule dosée à 2 mg de produit actif.
Solvant : chlorure de sodium

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineuse exclusivement, par rinçure de préférence.
. Localement, par lavement.
. JAMAIS EN INTRA-MUSCULAIRE (toxicité tissulaire + + +)

POSOLOGIE MOYENNE :

. Soit 10 mg/m^2 une fois par semaine,
. Soit 5 mg/m^2 pendant 5 jours consécutifs.

Attendre 4 à 6 semaines avant d'entreprendre la cure suivante.

TOXICITES :

+ + + + Toxicité tissulaire au point d'injection.
Proscrire la voie intra-musculaire
Utiliser la technique de la rinçure

+ + + Thrombopénie d'où l'apparition d'hémorragies et de suffusions hémorragiques.
Thrombopénie prolongée se normalisant que très lentement, souvent retardée.

+ + + Leucopénie

+ Anémie

+ Ulcérations digestives et buccales.

+ Alopécie.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Avant le traitement :
  Faire : numération formule sanguine.
- Pendant le traitement :
  Numération formule sanguine tous les jours (plaquettes).
- Après le traitement :
  Deux numérations par semaine pendant un mois.
- Dépister l'apparition de gingivorragies, épitaxie, hémoptysies et maelena.

CONCLUSION :

La Mitomycine est la drogue de choix dans le traitement des cancers épidermoides de la sphère O.R.L., et des cancers digestifs. Celle-ci est aussi employée, malgré l'apparition possible d'une importante thrombopénie, dans le traitement des cancers de l'anus et du rectum (par lavement).

LES SUBSTANCES DIVERSES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE :

- D.T.I.C.
- Procarbazine

LES SUBSTANCES DIVERSES

LE MECANISME D'ACTION

- Le mécanisme d'action de la Procarbazine est pour ainsi dire inconnu. Il semblerait qu'il y ait une dégradation de l'A.D.N. préformé et une libération intra-cellulaire de peroxyde d'hydrogène.

- De même le mécanisme d'action du D.T.I.C. est peu précis. Ce produit semble avoir plusieurs mécanismes d'action dont l'un s'apparenterait à celui des agents alcoylants.

D. T. I. C.

SYNONYME :

Dimethyl - Trizéno - Imidazole - Carboxamide.

PRESENTATION :

Flacons dosés à 100 mg, 200 mg,
Solvant : chlorure de sodium

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra veineuse directe
. Intra artérielle

POSOLOGIE MOYENNE :

200 à 250 mg/m^2/ jour pendant 5 à 10 jours.

TOXICITES :

+ + Hématotoxicité sur les trois lignées
+ + Troubles digestifs à type de nausées et vomissements.
+ Syndrôme grippal (fièvre, myalgies...)

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération formule sanguine avant le traitement
. puis numération tous les deux jours.
. Traitement symptomatique des troubles digestifs.
. Respecter les intercures de trois semaines.

CONCLUSION :

Le D.T.I.C. est le produit de choix en ce qui concerne le traitement des Mélanomes malins.

PROCARBAZINE

SYNONYME :

Methylhydrazine - Natulan.

PRESENTATION :

- Gelules dosées à 50 mg de produit actif.
- Ampoules dosées à 250 mg de produit actif.
  Solvant : glucosé isotonique.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os
- Intra-veineuse directe
- Intra-veineuse en perfusion

POSOLOGIE MOYENNE :

Quelque soit le mode d'administration :
100 à 200 mg/M^2/jour pendant des cures de 10 à 20 jours.
Commencer progressivement : 1er jour : 50 mg
2ème jour : 100 mg
3ème jour : 150 mg
4ème jour : 200 mg
puis continuer à la dose prévue.

TOXICITES :

+ + + Troubles digestifs à type de vomissements disparaissant le plus souvent au bout de quelques jours de traitement.

+ + Taxicité hématopoïetique.

+ Troubles neuropsychiques à type de syndrômes dépressifs.

+ Alopécie

+ Eruption cutanée et syndrome de flush déclanché lors de l'absorption d'alcool.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Numération formule sanguine avant d'entreprendre la cure
- Puis deux numérations par semaine.
- Corriger les troubles digestifs par la prescription d'antiémétiques dès le premier jour de la cure pendant environ 5 jours.
- Prescrire de préférence le Natulan le soir.

Remarques :

- On note une potentialisation des effets des psychotropes par le Natulan
- Le Natulan peut avoir des effets hypoglycemiants chez le diabétique.
- Supprimer les prises d'alcool pendant les cycles.

CONCLUSION :

La Procarbazine est surtout employée pour le traitement de la Maladie de Hodgkin et de certains Réticulo et Lymphosarcomes. Ce traitement peut être poursuivi à domicile.

Veiller au confort des malades (prescription d'antiémétiques).

LES HORMONES SEXUELLES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DE :

- Les oestrogènes :
  - Diethylstilboestrol (Distilbène)
  - Fosfetrol tetrasodique (ST 52)
  - Hexoestrol (Syntrogène)

- Les progestatifs :
  - Norethisterone (Norfor)
  - Medroxyprogesterone (Prodasone)

- Les androgènes :
  - propionate de Drostanolone (Permastril)
  - propionate de Testosterone (Sterandryl)
  - Fluoxymesterone (Halotestin)

LES HORMONES SEXUELLES

LE MECANISME D'ACTION

- Les Oestrogènes stimulent la croissance de divers tissus normaux et cancéreux mais ils inhibent aussi le développement de certains tissus normaux et cancéreux (comme les carcinomes de la prostate et certains cancers du sein).

- Les progestatifs à forte dose peuvent réduire la prolifération cellulaire en s'opposant à l'oestrogénosensibilité de certaines cellules cancéreuses.

- Les androgènes stimulent le développement de certains tissus sains et de certains cancers du sein. Ils possèdent une action assez remarquable sur les métastases osseuses des Adénocarcinomes mammaires.

LES OESTROGENES

TOXICITES GENERALES

ETUDE DE :

- Diethylstilboestrol
- Fosfestrol tetrasodique
- Hexoestrol

TOXICITES DES OESTROGENES

+ + + Accidents cardio-vasculaires

+ + Féminisation chez l'homme :

  - atrophie testiculaire
  - impuissance
  - gynécomastie
  - topographie modifiée de la pilosité
  - évolution gynoïde de la morphologie
  - adiposité particulière.

+ + Nausées, vomissements.

+ + Rétention de eau et sodium - hypertension artérielle - prise de poids - oedème.

+ Gonflement des seins.

+ Douleurs pelviennes.

+ Métrorragies lors de l'arrêt du traitement

+ Apparition de diabète.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

- Respecter la phase d'attaque du traitement.
- Dépister : l'hypertension artérielle
  le diabète - bilan lipidique
- Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.
- Dépister les anomalies cardio-vasculaires : auscultation, électro-cardiogramme.

D I E T H Y S T I L B O E S T R O L

SYNONYME :

Distilbène

PRESENTATION :

- Comprimés dosés à 1 mg, 5 mg, 25 mg de produit actif.
- Suppositoires dosés à 25 mg de produit actif.
- Flacons dosés à 50 et 250 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os.
- Voie rectale
- Intra-musculaire

POSOLOGIE MOYENNE :

- Attaque : 50 mg/jour
- puis, chez la femme : 15 mg/jour

  chez l'homme : 10 à 20 mg/jour (souvent moins de 1 à 2 mg/jour)

TOXICITES :

Celles des oestrogènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des oestrogènes.

CONCLUSION :

Le Diethylstilboestrol est un oestrogène de synthèse utilisé pour le traitement des cancers du sein après la ménopause et des cancers de la prostate. Pour ceux-ci, la tendance actuelle est d'utiliser de très faibles doses du fait des risques vasculaires.

FOSFETROL TETRASODIQUE

SYNONYME :

ST 52

PRESENTATION :

- Comprimés dosés à 100 mg
- Ampoules dosées à 250 mg

  Solvant : glucosé hypertonique

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os.
- Intra-musculaire
- Intra-veineuse

POSOLOGIE MOYENNE :

- Traitement d'attaque :

  Pendant 15 jours : 4 ampoules diluées dans 20 ml de solvant en intra-veineuse lente/jour.

  puis pendant 15 jours :

  2 ampoules diluées dans 10 ml de solvant en intra-veineuse lente/jour.

- Traitement d'entretien :

  1 à 2 comprimés par jour sans interruption.

TOXICITES :

Celles des oestrogènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des oestrogènes.

+ + + Pendant la phase d'attaque : possibilité de chocs.
Allonger le malade pendant l'injection.
Malade à jeun.

+ + Les douleurs périnéales et les troubles digestifs sont à traiter symptomatiquement.

CONCLUSION :

Le ST 52 est particulièrement employé pour le traitement des tumeurs malignes de la prostate et des métastases osseuses de celles-ci.

HEXOESTROL

SYNONYME :

Synthrogène

PRESENTATION :

- Comprimé à 25 mg de produit actif
- Ampoule à 20 mg de produit actif

MODE D'ADMINISTRATION :

- Per os
- Intra-musculaire

POSOLOGIE MOYENNE :

- Chez la femme :
  - 1ère semaine : 75 mg/jour
  - 2ème semaine : 50 mg/jour
  - puis : 25 mg/jour
- Chez l'homme :
  - Au début : 75 mg/jour
  - Puis : 25 mg/jour

TOXICITES :

Celles des oestrogènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des oestrogènes.

CONCLUSION :

Produit utilisé pour le traitement des cancers du sein (après la ménopause) et des cancers de la prostate.

LES PROGESTATIFS

TOXICITES GENERALES

ETUDE DE :

- Noréthisterone
- Médroxyprogestérone

TOXICITES DES PROGESTATIFS

+ + Troubles cardio-vasculaires :
  - phlébites et embolies
  - précordialgies

+ + Insuffisance hépatique avec perturbation biologique à type de cholestase.

+ Prise de poids.

Produits de synthèse virilisants si :

- OH en 17 en position
- double liaison en 4-5 ou 5-6
- fonction cetone en 3

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE

Surveillance cardio-vasculaire et hépatique.

NORETHISTENONE

SYNONYME :

Norfor - Norluten - Primolut Nor - Norethindrone.

PRESENTATION :

Comprimés dosés à 20 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os.

POSOLOGIE MOYENNE :

- Phase d'attaque : 80 à 100 mg/jour
- Phase d'entretien : 40 à 80 mg/jour

TOXICITES :

Celles des progestatifs, en particuliers toxicités hépatiques.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des progestatifs.

CONCLUSION :

Produit utilisé dans les tumeurs hormono-dépendantes, en particulier les cancers du sein, de l'ovaire et du rein.

MEDROXYPROGESTERONE

SYNONYME :

Depo Prodasone - Prodasone

PRESENTATION :

Comprimés dosés à 100 mg de produit actif
Ampoules dosées à 250 mg de produit actif

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os

POSOLOGIE MOYENNE :

500 mg/jour

TOXICITES :

Celles des progestatifs

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des progestatifs

CONCLUSION :

Produit utilisé dans les tumeurs hormono-dépendantes en particulier les cancers du sein, du rein et éventuellement de l'ovaire.

LES ANDROGENES

TOXICITES GENERALES

ETUDE DE :

- Propionate de drostanolone
- Propionate de testostérone
- Fluoxymestérone

TOXICITES DES ANDROGENES

+ + + Virilisation de la femme :

- raucité de la voix
- hirsutisme
- hypertrophie clitoridienne
- chute des cheveux

+ Rétention hydrique

A noter que le Drostanolone est l'androgène le mieux supporté et présentant le moins d'effets secondaires (raucité de la voix et hirsutisme). En particulier, absence de trouble de la Libido.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Bilan cardiaque, rénal et hépatique.

La Drostanolone présente très peu de problèmes de surveillance.

PROPIONATE DE DROSTANOLONE

SYNONYME :

Masteron - Permastril

PRESENTATION :

Ampoules dosées à 100 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Intra-musculaire.

POSOLOGIE MOYENNE :

- 100 mg/jour pendant deux semaines,
  puis,
- 100 mg/jour 3 fois par semaine pendant trois semaines
  puis,
- 100 mg/jour 2 fois par semaine.

TOXICITES :

Celles des androgènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des androgènes.

CONCLUSION :

Produit utilisé dans les cancers du sein.

PROPIONATE DE TESTOSTERONE

SYNONYME :

Sterandryl.

PRESENTATION :

Ampoules dosées à 25 mg et 50 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Intra-musculaire.

POSOLOGIE MOYENNE :

1 injection par mois.

. Traitement d'attaque : 150 à 300 mg en une injection

. traitement d'entretien : 50 à 150 mg en une injection.

TOXICITES :

Celles des androgènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des androgènes.

CONCLUSION :

Produit utilisé dans le cancer du sein.

FLUOXYMESTERONE

SYNONYME :

Halotestin.

PRESENTATION :

Comprimés dosés à 2 mg et 5 mg de produit actif.

MODE D'ADMINISTRATION :

Per os.

POSOLOGIE USUELLE :

- traitement d'attaque : 30 mg/jour pendant 2 mois.
- traitement d'entretien : 15 mg/jour

TOXICITES :

Celles des androgènes.

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

Celles des androgènes.

CONCLUSION :

Produit employé dans les cancers du sein et de l'ovaire oestrogeno-dépendants.

LES ENZYMES

LE MECANISME D'ACTION

ETUDE DE :

- L. ASPARAGINASE

LES ENZYMES

LE MECANISME D'ACTION

Les cellules opèrent la synthèse de l'asparagine sous l'effet d'une enzyme : l'asparagine-synthetase.

Si l'on parvient à priver une cellule d'asparagine, on réussit à bloquer la synthèse proteique de celle-ci. Or, la L. Asparaginase détruit l'asparagine accumulée hors des cellules chez un animal porteur d'une tumeur.

C'est ainsi que l'on a défini le rôle antitumoral de cet enzyme.

L - A S P A R A G I N A S E

SYNONYME :

Crasnitin - Kidrolase

PRESENTATION :

Flacon de 2 000, 6 000, 10.000 Unités.

MODE D'ADMINISTRATION :

. Intra-veineuse en perfusion
. Intra-musculaire

POSOLOGIE MOYENNE :

Quelque soit le mode d'administration :
8000 à 35.000 unités/m^2/jour pendant 10 à 30 jours.

TOXICITES :

+ + + + Toxicité hépatique avec :
. fibrinopénie
. hypoalbuminémie
. hypocholesterolémie
. diminution des facteurs de la coagulation

+ + + Hypoglycémie
+ + Troubles digestifs à type de nausées, vomissements
+ + Pancréatite aiguë
+ + Neurotoxicité

PRECAUTIONS ET SURVEILLANCE :

. Numération formule sanguine et glycémie et bilan hépatique avant le début du cycle.

. puis pendant le traitement : numération et glycémie, 2 fois par semaine, bilan hépatique, 1 fois par semaine.

. Traiter symptomatiquement les troubles digestifs.

. Dépister les suffusions hémorragiques : gingivorragies, épitaxis, malaena, hémoptysies.

CONCLUSION :

Les indications de la L. Asparaginase sont :

- Leucémie aigue lymphoide,
- Leucémie aigue myéloide,
- Lymphosarcome.

La L. Asparaginase présente une hépatotoxicité qui peut mettre en jeu la vie du malade si elle n'est pas dépistée à temps et si le traitement n'est pas suspendu assez tôt.

LES PRODUITS ANTIGENIQUES *

LE MECANISME D'ACTION

* Ce chapitre sur les produits antigéniques doit être considéré comme une annexe faite dans le cadre d'une classification générale des produits utilisés dans la chimiothérapie.

LES PRODUITS ANTIGENIQUES

LE MECANISME D'ACTION

On sait depuis quelques années que les cellules cancéreuses portent des antigènes dits "tumoraux" qui suscitent des réactions immunitaires. De plus, on sait depuis longtemps que l'introduction d'un antigène par une réaction positive à la tuberculine augmente la capacité antigénique.

A partir de ces deux remarques simples, une nouvelle méthode de traitement a été créée : l'immunothérapie.

De notables résultats ont pu être obtenu pour prolonger la durée des rémissions de la Leucémie Aigue Lymphoblastique en stimulant l'immunité non spécifique (stimulation provoquée par l'administration de B.C.G. par des scarifications cutanées et des injections intradermiques).

Malheureusement, en ce qui concerne les tumeurs solides les résultats sont beaucoup plus décevants.

LES CORTICOIDES

LE MECANISME D'ACTION

TABLEAU DES EQUIVALENCES ENTRE LES DIFFERENTS CORTICOIDES

ACCIDENTS DE LA CORTICOTHERAPIE

LES CORTICOIDES

LE MECANISME D'ACTION

Les corticoides sont des hormones qui agissent sur de très nombreux tissus par des mécanismes très divers. En dépit de tous les effets secondaires qu'ils font apparaître, les corticoides sont souvent utilisés et ce surtout au cours de la dernière phase de la maladie.

Les corticoides ont un rôle dans l'inactivation ou l'inhibition de la prolifération de leurs cellules cibles par des processus le plus souvent très complexes.

TABLEAU DES EQUIVALENCES ENTRE LES DIFFERENTS CORTICOIDES

SUBSTANCE	ACTIVITE EN % A CORTISONE	DOSAGE 1 cp	SPECIALITE
Cortisone	X 1	25 mg	Cortisone
Cortisol	X 1,25	20 mg	H.S.H.C.
Prednisone	X 5	5 mg	Cortancyl
Prednisolone	X 5	5 mg	Hydrocortancyl Solupred
Methyl-Prednisolone	X 6	4 mg	Médrol
Triamcinolone	X 6	4 mg	Triamcinolone Kenacort Tedarol (sirop)
Paramethasone	X 12	2 mg	Dilar
Dexamethasone	X 30	0,5 mg	Decadron Dectancyl
Betamethasone	X 40	0,5 mg	Betnesol Celestène
Cortivazol	X 50	0,4 mg	

DANGERS DES CORTICOIDES

Accidents quelque soit la durée et l'importance du traitement :

- Digestifs :
  . Douleurs estomac +++, grêle, colon, jusqu'à l'ulcère.
- Psychiques :
  . excitation
  . décompensation de psychose.
- Accidents infectieux chez les tuberculeux et les malades atteints d'infection virale.

Accidents après traitement au long cours :

- rétention de sodium
- perte de potassium
- hyper tension artérielle
- hyperglycémie
- catabolisme accru des protéines
- surcharge lipidique
- ostéoporose
- atrophie musculaire
- relentissement de la croissance
- retard de la cicatrisation.

Contre-indications au traitement par les corticoides :

- maladie ulcéreuse +++
- diabète
- tuberculose en évolution
- troubles psychiques.

LISTE DE TOUS LES PRODUITS ENUMERES

- Actinomycine	cf.	: Les extraits de Streptomyces
- Adriamycine		: Les extraits de Streptomyces
- Adriblastine		: Adriamycine
- Alkeran		: Melphalan
- Amétycine		: Mitomycine
- Arubinoside		: Cytarabine
- Ara C		: Cytarabine
- Aracytine		: Cytarabine
- B.C.G.		: Les produits antigéniques
- B.C.N.U.		: Les agents alcoylants
- Betamethasone		: Les corticoides
- Betnesol		: Les corticoides
- Bleomycine		: Les extraits de Streptomyces
- Carmustine		: B.C.N.U.
- Caryolysine		: Chlormétine
- C.C.N.U.		: Les agents alcoylants
- Celestène		: Les corticoides
- Chlorambucil		; Les agents alcoylants
- Chloraminophène		: Chlorambucil
- Chlormethine		: Caryolysine
- Cortancyl		: Les corticoides
- Cortisone		: Les corticoides
- Cortivazol		: Les corticoides
- Cyclophosphamide		: Les agents alcoylants
- Cytarabine		: Les antimétabolites
- Cytosar		: Cytarabine
- Cytosine		: Cytarabine
- Dactinorubicine		: Actinomycine
- Daunorubicine		: Adriamycine
- Decadron		: Les corticoides

- Dectancyl	: Les corticoides
- Degranol	: Mannomustine
- Diethylstilboestrol	: Hormones
- Distilbène	: Diethylstilboestrol
- Doxarubicine	: Adriamycine
- D.T.I.C.	: Les substances diverses
- Dubuiimycine	: Adriamycine
- Endoxan	: Cyclophosphamide
- Fluoxymesterone	: Hormones
- Fosfetroltetrasodique	: Hormones
- 5 FU	: Les antimétabolites
- Halotestin	: Fluoxymesterone
- Hemisuccinate d'hydro-cortisone	: Les corticoides
- Hexoestrol	: Les hormones
- Hydrocortancyl	: Les corticoides
- Kenacort	: Les corticoides
- L. Asparaginase	: Les enzymes
- Ledertepa	: Thiotepa
- Ledertrexate	: Méthotrexate
- Leurocristine	: Vincristine
- Lomustine	: C.C.N.U.
- Mannomustine	: Les agents alcoylants
- Mechlorethamine	: Chlomethine
- Medrol	: Les corticoides
- Medroxyprogesterone	: Les Hormones
- Melphalan	: Les agents alcoylants
- Methotrexate	: Les antimétabolites
- Methylhydrazine	: Procarbazine
- Misulban	: Busulfan
- Mithracine	: Mythramycine
- Mithramycine	: Les extraits de Streptomyces
- Mitomycine	: Les extraits de Streptomyces
- Moutarde à l'azote	: Chlormetine
- Myleran	: Busulfan
- Natulan	: Procarbazine
- Norethisterone	: Les Hormones
- Norethindone	: Les corticoides
- Norfor	: Norethisterone
- Oncovin	: Vincristine

- Paramethasone : Les corticoides
- Permastril : Propionate de drostanolone
- Prednisolone : Les corticoides
- Primolut-Nor : Norfor
- Procarbazine : Les substances diverses
- Prodasone : Medroxyprogesterone
- Propionate de Drostanolone : Les Hormones
- Propionate de Testosterone : Les Hormones
- Solupred : Les corticoides
- ST 52 : Fosfetrol tetrasodique
- Sterandryl : Propionate de Testosterone
- Synthrogène : Hexoestrol
- Tedarol : Les corticoides
- Thiotepa : Les agents alcoylants
- Triamcinolone : Les corticoides
- Velbe : Les extraits de plantes
- Vinblastine : Velbe
- Vincaleucoblastine : Velbe
- Vincristine : Les extraits de plantes
- VM 26 : Les extraits de plantes
- VP 16213 : Les extraits de plantes

LISTE DES LABORATOIRES FABRIQUANT OU DISTRIBUANT LES PRODUITS (NOMS COMMERCIAUX) ETUDIES EN FRANCE

NOM COMMERCIAL	DENOMINATION COMMUNE	LABORATOIRE	PAGE
ACTINOMYCINE	DACTINOMYCINE	Merck-Shap-Dohme-International	51
ADRIBLASTINE	ADRIAMYCINE	Roger Bellon	52
ALKERAN	MELPHALAN	Delagrange	28
AMETYCINE	MITOMYCINE C	Choay	59
ARACYTINE	CYTARABINE	Upjohn	40
B.C.N.U.	-	(Non commercialisé - Pharmacie Centrale des Hôpitaux)	32
BLEOMYCINE	-	Roger Bellon	55
CARYOLYSINE	CHLORMETINE	Delagrange	22
C.C.N.U.	-	(Non commercialisé - Pharmacie Centrale des Hôpitaux)	33
CHLORAMINOPHENE	CHLORAMBUCIL	Techni Pharma	29
DEGRANOL	MANNOMUSTINE	Roger Bellon	24
DISTILBENE	DIETHYLSTILBOESTROL	Ucepha	70
D.T.I.C.	-	Roger Bellon	63
ENDOXAN	CYCLOPHOSPHAMIDE	Lucien	25
5 FU	-	Roche	38
HALOTESTIN	FLUOXYMESTERONE	Upjohn	82
METHOTREXATE	-	Specia	36
MISULBAN	BUSULFAN	Techni Pharma	31
MITHRACINE	MITHRAMYCINE	Pfizer	57
NATULAN	PROCARBAZINE	Roche	64
NORFOR	NORETHISTERONE	Cremy-Longuet	76
ONCOVIN	VINCRISTINE	Lilly	45
PERMASTRIL	DROSTANOLONE	Cassene	80
PRODASONE	MEDROXYPROGESTERONE	Upjohn	77
ST 52	FOSFETROL TETRASODIQUE	Lucien	71
STERANDRYL	TESTOSTERONE	Roussel	81
SYNTHROGENE	HEXOESTROL	Gerda	73
THIOTEPA	-	Specia	30
VELBE	VINCALEUCOBLASTINE	Lilly	43
VM 26	-	Sandoz	47
VP 16213	-	Sandoz	48

PROPOSITIONS D'INDICATIONS SELON LES DIFFERENTES LOCALISATIONS

Ce chapitre volontairement très schématique doit être considéré comme une récapitulation des différentes indications notées à la fin de la fiche technique de chaque drogue. Il est bien entendu qu'il ne s'agit que de propositions et qu'il n'existe pas de protocole standard.

On rappelle que chaque malade peut réagir différemment et qu'une combinaison efficace pour l'un peut être non valable pour les autres.

Il s'agit donc simplement d'une orientation.

Afin de faciliter l'utilisation de cette étude par le praticien, la codification suivante a été adoptée :

+ protocole le plus usuel et le moins dangereux utilisable à domicile

+ + + protocole peut être plus efficace mais particulièrement dangereux et réservé aux Instituts spécialisés.

Classification organe par organe :

- Cancers des voies aéro-digestives supérieures
- Cancers broncho-pulmonaires
- Cancers du tube digestif
- Cancers de l'appareil urinaire
- Cancers des organes génitaux féminins
- Cancers des organes génitaux masculins
- Cancers du sein
- Tumeurs trophoblastiques ou choriocarcinomes
- Cancers de la peau
- Tumeurs du système nerveux
- Tumeurs des os
- Tumeurs des parties molles

CANCERS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

- Methotrexate (intra-artérielle)	- importante posologie	+ + +
- Bléomycine	- importante posologie	+ + +
- 5 FU	- importante posologie	+ + +

CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

. Carcinomes anaplasiques à grandes ou petites cellules (chimiosensibilité de courte durée)

- les dérivés de l'ypérite	+
- Méthotrexate	+
- Adriamycine	+ + +
- 5 FU + Procarbazine	+ + +

. Carcinomes épidermoides ou glandulaires (chimiorésistants)

- Méthotrexate	+
- Adriamycine	+ + +

CANCERS D'ORIGINE PLEURALE OU METASTASES PLEURALES

- Cyclophosphamide	+
- Mannomustine	+

CANCERS DU TUBE DIGESTIF

- 5 FU	+
- Bléomycine	+
- Mitomycine	+ + +

METASTASES HEPATIQUES

- 5 FU	+
- Vincristine + 5 FU + Cyclophosphamide	+ + +

CANCERS DE L'APPAREIL URINAIRE

. Tumeurs de Wilms (chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie)

- Cyclophosphamide	+
- Actinomycine	+ + +

. Epithéliomas à cellules claires

- VP 16213	+
- les progestatifs	+
- Cyclophosphamide	+

. Cancers de la vessie

- 5 FU	+
- Thiotepa (intra-vésical)	+ + +

CANCERS DES ORGANES GENITAUX CHEZ LA FEMME

. Cancer de l'ovaire

- Cyclophosphamide	+
- Melphalan	+ + +
- Mannomustine (voie locale)	+ + +

. Cancer de l'endomètre

- progestatifs à haute dose	+
- 5 FU + Cyclophosphamide	+
- Mitomycine	+ + +

. Col utérin (chimiorésistant)

- Methotrexate	+
- Mitomycine	+ + +

CANCERS DES ORGANES GENITAUX CHEZ L'HOMME

. Cancer de la prostate

- Oestrogènes	+
- 5 FU	+
- Cyclophosphamide	+

. Cancer du testicule

- Séminome (radiothérapie)
- Dysembryome et choriocarcinome (après orchidectomie et curage lombo-aortique)

- Bléomycine (si métastases)	+
- puis Actinomycine + Cyclophosphamide + Methotrexate	+ + +

CANCERS DU SEIN

- Methotrexate	+
- Vincristine + 5 FU + Cyclophosphamide	+ + +
- Adriamycine	
(après castration)	
- Androgènes (femme jeune, ménaupose récente)	+
- Oestrogènes (femme âgée, 10 à 15 ans après la ménaupose)	+
- Progestatifs (femme résistante aux Androgènes et Oestrogènes)	+
- Corticoides	+

Chez l'homme

- Progestatif	+
- JAMAIS D'ANDROGENE	
- Cyclophosphamide	+
- 5 FU	+

TUMEURS TROPHOBLASTIQUES OU CHORIOCARCINOMES

- Methotrexate	+
- Actinomycine	+ + +
- Mitomycine	+ + +

CANCERS DE LA PEAU

. Epithelioma basocellulaire multiple	
- immunothérapie	+ + +
. Epithélioma spinocellulaire	
- Bleomycine	+
- 5 FU (en local)	+
. Mélanome malin	
- D.T.I.C.	+ + +
- B.C.N.U. + Vincristine + Bleomycine	+ + +

TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX

- B.C.N.U.	+
- C.C.N.U.	+
- Vincristine + Cyclophosphamide (Neuroblastome)	+ + +

TUMEURS DES OS

. Ostéosarcome et Chondrosarcome (chimiorésistants)

- Adriamycine + + +
- Actinomycine (métastase pulmonaire) + + +

. Sarcome de Ewing

- B.C.N.U. +
- Cyclophosphamide +
- Melphalan + + +
- Adriamycine + + +
- Vincristine + + +

. Métastases osseuses

- Hormonothérapie (cancer du sein) +
- Mithramycine + + +

TUMEURS DES PARTIES MOLLES

- Cyclophosphamide +
- Actinomycine + + +
- Vincristine + + +
- B.C.N.U. + D.T.I.C. + Vincristine + + +
- Vincristine + Actinomycine + + +

EN CONCLUSION :

Il y a des drogues qu'il convient d'utiliser sans trop de risque, ce sont :

1 - BLEOMYCINE
2 - CHLORAMBUCIL
3 - CYCLOPHOSPHAMIDE
4 - 5 FU
5 - VINCALEUCOBLASTINE

Par contre, il est prudent de ne pas employer en ville :

1 - ADRIAMYCINE
2 - B.C.N.U.
3 - C.C.N.U.
4 - DACTINOMYCINE
5 - MISULBAN
6 - MITHRAMYCINE
7 - VINCRISTINE

CONCLUSION

Il n'existe pas de produit cytostatique démuni de toxicité aux doses employées en carcinologie.

Bien qu'il n'y ait pas de rapport entre l'efficacité et l'importance des toxicités d'un produit, il est cependant logique de penser qu'un produit est d'autant plus efficace que l'on se rapproche des doses toxiques.

Le problème essentiel est de savoir si on est en droit de faire courir des risques (plus ou moins importants) au malade pour des résultats qui, dans nombre de cas, ne seraient que transitoires ou partiels.

Aucune règle générale ne peut être établie.

Il semble que chez une femme jeune, porteuse d'un cancer du sein en poussée évolutive, on soit en droit de prendre de grands risques alors que la même tumeur à évolution lente, chez une femme âgée, commande une thérapeutique moins agressive.

Le problème des toxicités de la chimiothérapie anti-cancéreuse doit être en permanence à l'esprit du praticien et plus particulièrement :

- lors de l'indication d'un protocole,
- lors de la surveillance du traitement.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur DENOIX

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Président de l'Université de Paris VI

Professeur HERPIN

B I B L I O G R A P H I E

1 - BASERGA R.,
The Cell cycle and cancer.
Dekker 1971.

2 - BENNETT A.H.,
Cyclophosphamid and hemorragic cystitis.
J. Urol. 1974.

3 - BRULE, ECKHARDT, HALL, WINKLER,
Traitements médicaux des cancers/
O. M. S. 1973.

4 - COHEN I.S., MOSMER M.B.,
Cutaneous toxicity of Bleomycin therapy.
Arch. Derm. 1973.

5 - DELENA, GUZON.,
Clinical, radiologic and histopathologic studies on pulmonary toxicity induced by treatment with Bleomycin.
Cancer Chemisther Rep. 1972.

6 - DOUGLAS, PRICE,
Bone marrow toxicity of Methotrexate.
Brit. J. Haemat. 1973.

7 - GADRAT, MONNIER,
Accident neurologique de la Vincristine.
Rev. Med. Toulouse, 1972.

8 - GERNER, MOORE,
Chimiotherapy of disseminated malignant melanoma D.T.I.C.,
Cancer 1973.

9 - GOLDSTEIN, LHUILLIER,
Les complications neurologiques des traitements par la Vincristine.
Ann. Med. Interne, 1974.

10 - HORTON, OLSON, SULLIVAN,
5 Fluorouracil in cancer.
Ann. Intern. Med., 1970.

11 - KLEIN,
La surveillance des cancéreux traités.
Journal Médical de Strasbourg, novembre 1974.

12 - LESSNER, VOGLER,
Toxicity study of B.C.N.U. given orally -
Cancer chemother Rep. 1974.

13 - LISBONA, SCHWARTZ,
Methotrexate induced pulmonary disease.

14 - MATHE, KENIS,
La chimiothérapie des cancers : Leucémie, Hématosarcome et tumeur solide.
Expansion Scientifique 1974.

15 - MILLER,
Métabolism and pharmacology of 5 Fluorouracil.
J. Surg. Oncol. 1971.

16 - O'CONNEL, BERENBAUM,
Cardiac and pulmory effects of high doses of cyclophosphamide.
Cancer Res., 1974.

17 - PASCUAL R.S., MOSHER M.B.,
Effects of Bleomycin on pulmary in man.
Am.Rev. Resp. Dis., 1973.

18 - PILET P.E.,
La cellule, structure et fonction.
Herman 1967.

19 - PRATT,
Doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children.
Amer. J. Dis. Child., 1974.

20 - ROSENBAUM,
C.C.N.U. in the treatment of malignant brain tumors.
J. Neurosurg. 1973.

21 - SCHELLHAMMER,
Renal failure associated with the use of thiotepa.
J. Urol. 1973.

22 - SHASTRI, SLAYTON,
Chimical Study with Bleomycin.
Cancer 1971.

23 - THUOT, POISSON, PERRON,
La Bleomycine, un nouvel agent antitumoral.
Un. Med. Canada, 1972.

24 - TURK, J.L.
Immunologie médicale.
Masson 1971.